



Posicionamiento de la Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias sobre el Ibuprofeno inhalatorio para pacientes con COVID-19 al 18 de Septiembre del 2020

La RedArets no recomienda el uso de ibuprofeno inhalatorio hasta no contar con evidencia sobre su eficacia y seguridad proveniente de estudios clínicos bien diseñados con bajo riesgo de sesgo como los ensayos controlados aleatorizados.

La pandemia de COVID-19 causada por un nuevo virus SARS-CoV2, ha desencadenado la búsqueda vertiginosa de alternativas terapéuticas o preventivas que permitan mitigar su impacto. En la carrera contra el virus, en lo que va del año, se han registrado en Argentina 634 presentaciones de estudios¹. El 30% pertenecen a intervenciones farmacoterapéutica, algunos son agentes con actividad viral específica, otros con diferentes indicaciones a los fines de explorar un eventual “reposicionamiento terapéutico,” o bien la búsqueda de estrategias para la inmunización activa o pasiva. En ese contexto, las agencias regulatorias, los organismos sanitarios internacionales y las sociedades científicas en todo el mundo han emitido diferentes recomendaciones que orientan sobre las indicaciones y formas de administración de estas terapias, y algunos resultados preliminares².

Acerca del ibuprofeno:

Al principio de la pandemia se cuestionó fuertemente el uso de Ibuprofeno vía oral en pacientes con COVID-19, bajo la “sospecha” de un supuesto efecto perjudicial en el curso de la enfermedad; basado en la información de las fichas técnicas de los medicamentos disponibles en el mercado, que contienen ibuprofeno. Se sabe que, el ibuprofeno puede enmascarar los síntomas de las infecciones, lo que podría retrasar los diagnósticos y llevar a la detección avanzada de infecciones, aunque se refiere a cuadros generales, no específicamente a la infección por COVID 19. Posteriormente, se han publicado varias decenas de estudios no aleatorizados, que si bien no son definitivos, parecen descartar que estos medicamentos lleve a un peor resultado clínico. De hecho, algunos investigadores han planteado que incluso podrían tener un efecto beneficioso en ciertas etapas de la enfermedad, por lo que hay “ensayos” en curso evaluando esta hipótesis^{3,4}. Entre estos estudios, sólo 2 estudios (uno con ibuprofeno inhalado y uno con ibuprofeno lipídico vía oral) y un estudio observacional presentan protocolos publicados⁵, aún sin resultados publicados en revistas científicas con revisión de pares.

1. Informe de la Dirección de Investigación en Salud del Ministerio de Salud Argentina. Septiembre 2020

2. RECOMENDACIONES DE ORGANISMOS, AGENCIAS DE SALUD Y SOCIEDADES CIENTÍFICAS NACIONALES E INTERNACIONALES PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE COVID-19 VERSIÓN 4 - SEPTIEMBRE 2020 Hospital de Pediatría JP Garrahan. Área de Farmacia V4_09_2020. Disponible en: https://www.garrahan.gov.ar/PDFS/medicamentos/ROAST_COVID-19.pdf

3. Living Overview of the Evidence (L-OVE). (s. f.). Epistemonikos. Recuperado 16 de septiembre de 2020, de https://app.iloveevidence.com/loves/5e6fdb9669c00e4ac072701d?question_domain=5b1dcd8ae611de7ae84e8f14&population=5e7fce7e3d05156b5f5e032a&intervention=5cf1daa5dbe4d25bcfbee029

4. NCT04334629. (2020). LIBERATE Trial in COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04334629?term=ibuprofen&cond=Covid19&draw=2&rank=3>

5. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid19&term=ibuprofen&cntry=&state=&city=&dist=). (s. f.). ibuprofen | Covid19 - List Results - ClinicalTrials.gov. Recuperado 16 de septiembre de 2020, de <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid19&term=ibuprofen&cntry=&state=&city=&dist=>

El estudio registrado como ensayo clínico acerca del uso del ibuprofeno inhalado⁶ al que se refiere el pedido, llamado “Córdoba Trail”, es en realidad el nombre de un programa ampliado de uso compasivo para pacientes infectados con SARS-CoV-2, y no debe confundirse con la terminología “clinical trials” que hace referencia a los ensayos clínicos de investigación que registra la FDA.

Al leerlo en profundidad se entiende que, desde el punto de vista metodológico, se trata de un estudio abierto de una sola rama “open label”, sin comparador, amparado bajo un programa de uso compasivo en pacientes graves. Es decir, este estudio no es un ensayo clínico controlado ni aleatorizado que constituye el gold standard para establecer si un nuevo tratamiento es efectivo y seguro.

Este estudio abierto iniciado no podrá aportar información concluyente acerca de la eficacia del tratamiento de pacientes graves con COVID-19, dado el diseño y la calidad de datos que aportará y su elevado riesgo de sesgos.

Textualmente dice el estudio: “Todos los pacientes o su representante legalmente autorizado deben proporcionar un consentimiento informado por escrito y el paciente será examinado para evaluar su elegibilidad. Los pacientes elegibles recibirán ibuprofeno por inhalación tres veces al día, además de la atención estándar, hasta que el paciente tenga un resultado negativo, o su médico considere suficiente o el paciente solicite dejar de hacerlo.”

Existen datos preclínicos en pacientes con fibrosis quística⁷ donde la solución inhalada podría favorecer actividad bactericida sobre *Pseudomonas* y otras bacterias, de acuerdo con evidencia in vitro sobre cultivos celulares. Este mismo grupo de autores, sugiere en un editorial publicado⁸ este año que el Ibuprofeno inhalado por su efecto sobre el epitelio respiratorio puede constituir una hipótesis prometedora en el contexto de desarrollo de ensayos clínicos con este producto. Es importante remarcar la diferencia entre ser potencialmente efectivo en estudios in vitro y resultar efectivos en seres humanos, así como la gran diferencia entre resultar potencialmente efectivo para tratar infecciones por bacterias y serlo en infecciones por virus y por COVID en particular. Son precisamente hipótesis como ésta, las que deben conducir a que se diseñen estudios controlados y aleatorizados, siempre que sea posible, para verificar o descartar la hipótesis. Esta es la forma en que avanza el conocimiento científico.

6. «Córdoba Trial». (2020). Inhaled Ibuprofen to Treat COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov. NCT04382768. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04382768?term=ibuprofen&cond=Covid19&draw=2&rank=2>

7. Muñoz, A., Alasino, R., Garro, A., Heredia, V., García, N., Cremonesi, D., & Beltramo, D. (2018). High Concentrations of Sodium Chloride Improve Microbicidal Activity of Ibuprofen against Common Cystic Fibrosis Pathogens. *Pharmaceuticals*, 11(2), 47. <https://doi.org/10.3390/ph11020047>

8. García NH, Porta DJ, Alasino RV, Muñoz SE, Beltramo DM. Ibuprofen, a traditional drug that may impact the course of COVID-19 new effective formulation in nebulizable solution [published online ahead of print, 2020 Jul 7]. *Med Hypotheses*. 2020;144:110079. doi:10.1016/j.mehy.2020.110079

En cuanto a la regulación de su uso por agencias y gobiernos, la Agencia Nacional de Medicamentos⁹ (ANMAT), en un comunicado oficial, informa “Esta Administración Nacional reitera que no se ha iniciado ningún trámite para la evaluación del protocolo de estudios de farmacología clínica del producto LUARPROFENO (Ibuprofeno en solución inhalatoria y nebulizable). Por ende, hasta tanto se cumplimente con este procedimiento, este Organismo no puede expedirse y/o tomar decisiones al respecto. En caso de que la empresa titular del producto presente la documentación correspondiente según la normativa vigente (Disposición 6677/2010), esta Administración Nacional evaluará y analizará la misma con los criterios y plazos establecidos para este procedimiento”.

En relación con el uso compasivo de una droga¹⁰, el cual se define como aquellos tratamientos en los cuales no existen alternativas terapéuticas en enfermedades que comprometen la vida del pacientes y aun cuando se encuentre implicada una enfermedad con riesgo de vida, debe existir una base racional en la evidencia científica para concluir que la droga puede ser efectiva para el paciente a quien se desea ofrecer, y no debe exponerse al mismo a un riesgo no razonable.

- La droga debe actualmente continuar bajo investigación en por lo menos un ensayo clínico controlado (a menos que todos los ensayos clínicos hayan sido completados y el sponsor busque activamente la aprobación de la droga investigada para su comercialización).
- Debe al menos haber completado la fase II de investigación, para la enfermedad o síntoma que se indica, no considerándose estudios realizados para otras indicaciones.
- Debe existir al menos una publicación (publicación de prestigio reconocido) de al menos un estudio clínico.
- Debe haberse completado la fase preclínica, con estimulación de los márgenes de seguridad.
- El pedido de uso compasivo deberá ir acompañado de una declaración de fabricante, de un informe con los antecedentes del paciente y la justificación para el uso de la droga firmados por el médico tratante y un consentimiento escrito firmado por el paciente a tratar, acompañado de la información de los motivos por los cuales se usará dicha droga.
- Si la droga ha sido previamente autorizada por la autoridad sanitaria de un país extranjero.

9. ANMAT. (2020, 9 septiembre). ANMAT reitera sobre LUARPROFENO. Argentina.gob.ar. <https://www.argentina.gob.ar/noticias/anmat-reitera-sobre-luarprofeno>

10. ANMAT. (1995). Uso compasivo de drogas. Disposicion ANMAT_840-1995. http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Disposicion_840-1995.pdf

- El pedido de uso compasivo deberá ir acompañado de una declaración del fabricante, de un informe con los antecedentes del paciente y la justificación para el uso de la droga firmados por el médico tratante y un consentimiento escrito firmado a tratar, acompañado de la información de los motivos por los cuales se usará dicha droga.
- El pedido de uso compasivo deberá ir acompañado por los trabajos de investigación preclínica, de los ensayos clínicos realizados para la indicación propuesta y el certificado de autorización de la droga en ese país.

Por lo tanto, dado que esta droga, Ibuprofeno solución para nebulizar, fundamenta su uso en un estudio preclínico de tipo “in vitro” en otra patología (para la cual tampoco está aprobado el uso de la droga), no existen ensayos clínicos apropiadamente diseñados en curso para la indicación propuesta y esta formulación no se encuentra avalada por la ANMAT para ese uso y en esa forma de administración en nuestro país, sumado a que existen alternativas terapéuticas eficaces o de eficacia en estudio, la solución de Ibuprofeno inhalado no se recomienda para uso compasivo en el tratamiento de pacientes graves con COVID-19.

Por el momento, hasta que no contemos con otros resultados, los antiinflamatorios no esteroideos, como el ibuprofeno, entre otros, pueden ser utilizados con seguridad en los pacientes sintomáticos, fuera del ámbito hospitalario para el tratamiento de síntomas leves (la decisión en pacientes de mayor gravedad depende de muchos otros factores).

No se desestima su uso en el contexto de ensayos clínicos debidamente diseñados y avalados por las autoridades pertinentes. No es comprensible que la forma de introducción en las diferentes provincias haya utilizado vías legislativas en la aprobación del uso, cuando es una facultad de los ministerios de salud. Los elaboradores/investigadores han saltado las vías sanitarias de inscripción como ensayos clínicos controlados, aprobación por los comités de bioética, como uso compasivo, donde los usuarios contarían con las garantías sanitarias debidas.

Sobre lo dicho, es importante remarcar que, los miembros del Equipo de Salud son los responsables de los riesgos, reacciones o resultados desfavorables, inmediatos o tardíos, de imposible o difícil previsión dentro del campo de la práctica médica, al prescribir o efectuar procedimientos o tratamientos que no estén avalados científicamente. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas no existen u otras intervenciones conocidas han resultado ineficaces, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Tales intervenciones deben ser investigadas posteriormente a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público”¹¹

11. El uso compasivo de medicamentos Cantafio, Fabio Fidel. Abogado, UBA. Actualización en Propiedad Intelectual y en Bioética, Facultad de Derecho, UBA. Asesor Legal de la ANMAT. Disponible en: <http://www.salud.gob.ar/dels/entradas/el-uso-compasivo-de-medicamentos>

Tanto la OMS como la OPS han generado un importante número de publicaciones sobre la guía ética para la investigación y el uso compasivo de medicamentos en el contexto de emergencias y en pandemia^{12 13 14 15 16 17 18}. En el documento de OPS titulado: “Acerca del uso de emergencia de intervenciones no probadas y fuera del ámbito de la investigación. Orientación ética para la pandemia de COVID-19”, nuestra autoridad regional sanitaria OPS y la OMS recuerda que utilizar fármacos por uso compasivo y fuera del ámbito de la investigación solo es aceptable cuando se cumplen las siguientes condiciones:

- 1) no existe ningún tratamiento de eficacia comprobada
 - 2) no es posible iniciar ensayos clínicos inmediatamente
 - 3) se dispone de datos que proporcionan un apoyo preliminar de la eficacia y la seguridad de la intervención, al menos de estudios de laboratorio o en animales, y el uso de la intervención fuera de ensayos clínicos ha sido sugerido por un comité científico asesor debidamente calificado, sobre la base de un análisis favorable de los riesgos y beneficios
 - 4) las autoridades competentes del país, así como un comité de ética debidamente calificado, han aprobado dicho uso
 - 5) se dispone de recursos adecuados para garantizar que los riesgos puedan minimizarse
 - 6) se obtiene el consentimiento informado del paciente
 - 7) y se supervisa el uso de emergencia de la intervención y los resultados se documentan y se comparten oportunamente con la comunidad médica y científica en general
- Estas pautas conocidas como Marco MEURI, muestran que el punto 2 no se cumple en el caso del ibuprofeno inhalatorio. No hay explicación por la que no se pueda iniciar un ensayo clínico controlado aleatorizado que permita evaluar con bajo riesgo de sesgos la eficacia y seguridad de esta intervención.

La RedARETS no recomienda el uso de ibuprofeno inhalatorio hasta no contar con evidencia sobre su eficacia y seguridad proveniente de estudios clínicos bien diseñados con bajo riesgo de sesgo como los ensayos controlados aleatorizados.

12. Organización Panamericana de la Salud. Orientación ética sobre cuestiones planteadas por la pandemia del nuevo coronavirus (COVID-19). OPS; 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52142> .

13. Organización Panamericana de la Salud. Seguridad de los pacientes con COVID-19 en relación con el uso de medicamentos sin evidencia científica sobre su beneficio. Washington, DC: OPS; 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52219> .

14. Organización Panamericana de la Salud. Consideraciones para la supervisión regulatoria de los ensayos clínicos en la pandemia de COVID-19. Washington, DC: PAHO; 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52266>

15. Organización Mundial de la Salud. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Ginebra: OMS; 2020. Disponible en:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331446/WHO-2019-nCoV-clinical2020.4-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> .

16. Organización Mundial de la Salud. Guidance for managing ethical issues in infectious disease outbreaks. Ginebra: OMS; 2016. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250580> .

17. Organización Panamericana de la Salud. Orientación y estrategias para agilizar la revisión y supervisión éticas de investigaciones relacionadas con COVID-19. OPS; 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52090> .

18. Organización Panamericana de la Salud. Modelo y pautas operativas para la revisión y supervisión éticas de las investigaciones relacionadas con COVID-19. OPS; 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52087> .